

86-285513
PCT

B3

世界知的所有権機関
国際事務局



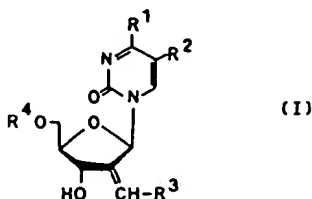
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07H 19/06, A61K 31/70 // C07H 19/067	A1	(11) 国際公開番号 WO 88/07049
		(43) 国際公開日 1988年9月22日 (22.09.88)

(21) 国際出願番号 PCT/JP88/00278	(74) 代理人 町田浩彦 (MACHIDA, Haruhiko) (JP/JP) 〒288 千葉県船橋市大町2丁目2番地2 Chiba, (JP)
(22) 国際出願日 1988年3月17日 (17.03.88)	(77) 優先権主張番号 本願第62-65405号 第63-20032号
(31) 優先権主張国 JP	(78) 優先日 1987年3月19日 (19.03.87) 1988年1月30日 (30.01.88)
(32) 優先日	(81) 指定国 AT (スイス), BE (ベルギー), CH (スイス), DE (ドイツ), FR (フランス), GB (イギリス), IT (イタリア), KR (韓国), LU (ルクセンブルグ), NL (オランダ), SE (スウェーデン), US.
(33) 優先権主張国 JP	添付公開書類 五野田九報告書
(71) 出願人 (本国を除くすべての指定国について) ヤマサ醤油株式会社 (YAMASA SHOYU KABUSHIKI KAISHA) (JP/JP) 〒288 千葉県船橋市大町2丁目10番地21 Chiba, (JP)	
(72) 発明者: および (75) 発明者/出願人 (本国についてのみ) 松田 彰 (MATSUDA, Akira) (JP/JP) 〒001 北海道札幌市中央区北23条西13丁目5番5号 廣野川公園ビル19-501号 Hokkaido, (JP) 上田 亨 (UEDA, Toru) (JP/JP) 〒064 北海道札幌市中央区南10条西8丁目6-27 Hokkaido, (JP) 竹田健二 (TAKENUKI, Kenji) (JP/JP) 〒003 北海道札幌市白石区南16丁目北2番8号 Hokkaido, (JP)	

(54) Title: 2'-ALKYLIDENEPYRIMIDINE NUCLEOSIDE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION, AND THEIR USE

(54) 発明の名称 2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体、その製造法、およびその用途



(57) Abstract

Novel 2'-alkylidenepyrimidine nucleoside derivatives represented by formula (I) or salts thereof are disclosed, wherein R¹ represents an amino group or a hydroxy group, R² represents a hydrogen atom, a halogen atom or a lower alkyl group, R³ represents a hydrogen atom or a lower alkyl group, and R⁴ represents a hydrogen atom or a phosphoric acid residue. These novel compounds may be prepared by using a uridine or cytidine derivative as the starting material and introducing an alkylidene group into the 2'-position of the sugar moiety with a Wittig reagent. These compounds have an excellent antiviral effect, thus providing novel antiviral drugs.

2'-ALKYLIDENE PYRIMIDINE NUCLEOSIDES ARE ANTIVIRALS +
PREP. BY WITTIG REACTION ON THE PARENT URIDINE OR
CYTIDINE DERIVATIVE.

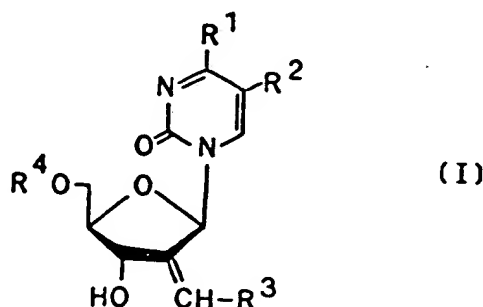
3423

88285513

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

下式 (I)



(式中、 R^1 はアミノ基または水酸基、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基、 R^3 は水素原子または低級アルキル基、 R^4 は水素原子またはリン酸残基を示す) で表わされる新規 2' - アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩に関する。これら新規化合物はウリジン誘導体またはシチジン誘導体を原料化合物とし、その糖部 2' 位をウィッティヒ試薬を用いてアルキリデン化することによって製造することができる。また、これら化合物は優れた抗ウイルス作用を有することから新規な抗ウイルス剤を提供しうる。

特許としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を固定するために使用されるコード

AT	オーストリア	FR	フランス	MR	モーリタニア
AU	オーストラリア	GA	ガボン	MI	マリウイ
BB	バルバドス	GB	イギリス	NL	オランダ
BE	ベルギー	HU	ハンガリー	NO	ノルウェー
BG	ブルガリア	IT	イタリア	RO	ルーマニア
BJ	ベナン	JP	日本	SD	スーダン
BR	ブラジル	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SE	スウェーデン
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	SN	セネガル
CG	コンゴ	LI	リヒテンシュタイン	SU	ソビエト連邦
CH	スイス	LK	スリランカ	TD	チャド
CN	カメルーン	LU	ルクセンブルグ	TC	トーゴ
DE	西ドイツ	MC	モナコ	US	米国
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		
FI	フィンランド	NL	マリ		

3424

88285513

明 細 書

2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシ
ド誘導体、その製造法、およびその用途

技 術 分 野

- 5 本発明は、新規化合物、2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体、その製造法およびそれを有効成分として含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

背 景 技 術

- 近年、種々のウイルス感染症の病原ウイルスに関する
10 研究が進むにつれ、その予防薬や治療薬の開発が注目を集めている。

- 従来、化学療法による抗ウイルス剤としてイドクスウリジン、シトラビン、ピダラビン、アシクロビルなどが臨床に供されている（たとえば水島裕、宮本昭正共著、
15 1986年版 今日の治療薬 解説と使覧、第47～50頁、1986年3月10日発行、南江堂参照）。

- しかしながら、上記薬剤は抗ウイルス活性スペクトル、低吸収性、難溶解性、易分解性、薬剤耐性ウイルス株の出現、種々の副作用などにより臨床面での利用が制限さ
20 れるなどの問題があるものが多い。このため、新規な抗ウイルス剤の開発が強く要望されている。

本発明は優れた抗ウイルス作用を有する新規な化合物

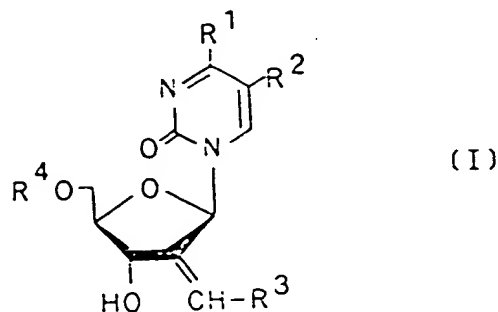
を提供することを主たる目的とするものである。

発明の開示

本発明者らは、抗ウイルス剤として有用な新規化合物
を開発すべく研究を重ねた結果、下記式 (I) で表わさ
5 れる 2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体
が優れた抗ウイルス活性を有していることを見出した。
本発明は、該知見に基づいて完成されたものである。

すなわち、本発明は、式 (I)

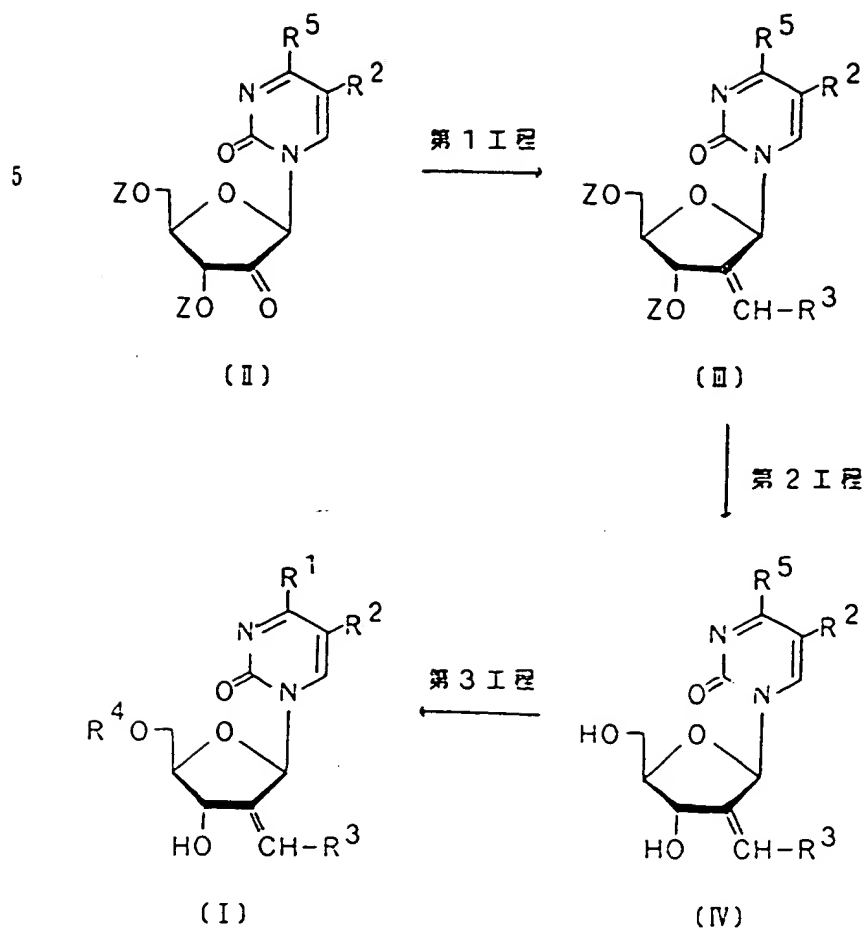
10



(式中、 R^1 はアミノ基または水酸基、 R^2 は水素原子、
ハロゲン原子または低級アルキル基、 R^3 は水素原子ま
たは低級アルキル基、 R^4 は水素原子またはリン酸残基
を示す) で表わされる 2'-アルキリデンピリミジンヌ
15 クレオシド誘導体またはその塩に関するものである。

また、本発明は、下記の第 1～3 工程よりなる上記式
(I) で表わされる 2'-アルキリデンピリミジンヌク
レオシド誘導体の製造法 (以下、第 1 製法と称する) に
関するものである。なお、この第 1 製法は、以下に開示

する第2～第4製法を包括的に説明するものである。



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記と同意義であり、 R^5 はアルコキシル基、水酸基、アミノ基、またはアシルアミノ基 ($-NHR^6$: R^6 はアシル基を示す)、 Z は糖部水酸基の保護基を示す。)

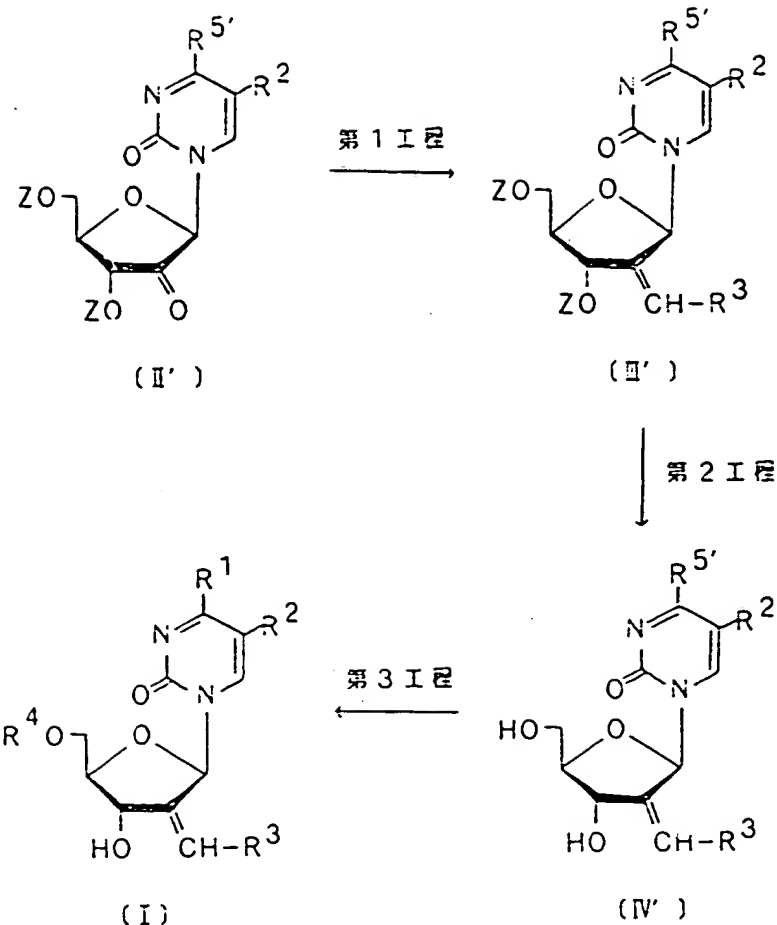
10 上記方法において、第1工程は、式(II)で表わされる化合物の糖部2'位をウィッティヒ(Wittig)

88285513

試薬を用いてアルキリデン化する工程であり、第2工程は、こうして得られた式〔Ⅲ〕の化合物の糖部水酸基の保護基を除去する工程であり、第3工程は、その結果得られた式〔Ⅳ〕の化合物を、 R^5 がアルコキシ基の場合5 合は塩基部4位を加水分解またはアミノ化し、また R^5 がアシルアミノ基の場合はこのアシル保護基を除去し、さらに、 R^5 がアルコキシ基、水酸基、アミノ基およびアシルアミノ基のいずれの場合であっても次いで所望によりさらに糖部5'位をリン酸化して式〔Ⅰ〕の化合物を得る工程である。

本発明は、下記の第1～3工程よりなる前記式〔Ⅰ〕で表わされる2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法（以下、第2製法と称する）に関するものである。

15

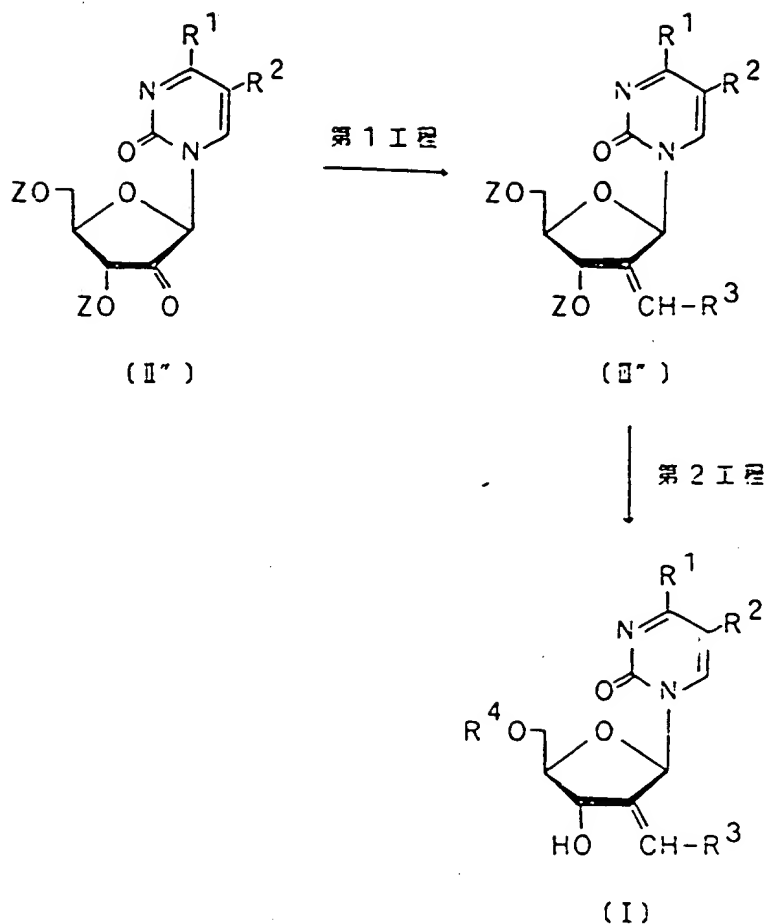


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Z は前記と同意義であり、 $R^{5'}$ はアルコキシル基を示す。)

上記方法における第 1 および第 2 工程は、前記第 1 製法における第 1 および第 2 工程と同じ反応工程であり、
 5 第 3 工程は、塩基部 4 位を加水分解またはアミノ化し、次いで所望によりさらに糖部 5' 位をリン酸化して式 (I) の化合物を得る工程である。

また、本発明は、下記の第 1 および第 2 工程よりなる前記式 (I) で表わされる 2'-アルキリデンピリミジ

ンヌクレオシド誘導体の製造法（以下、第3製法と称する）に関するものである。

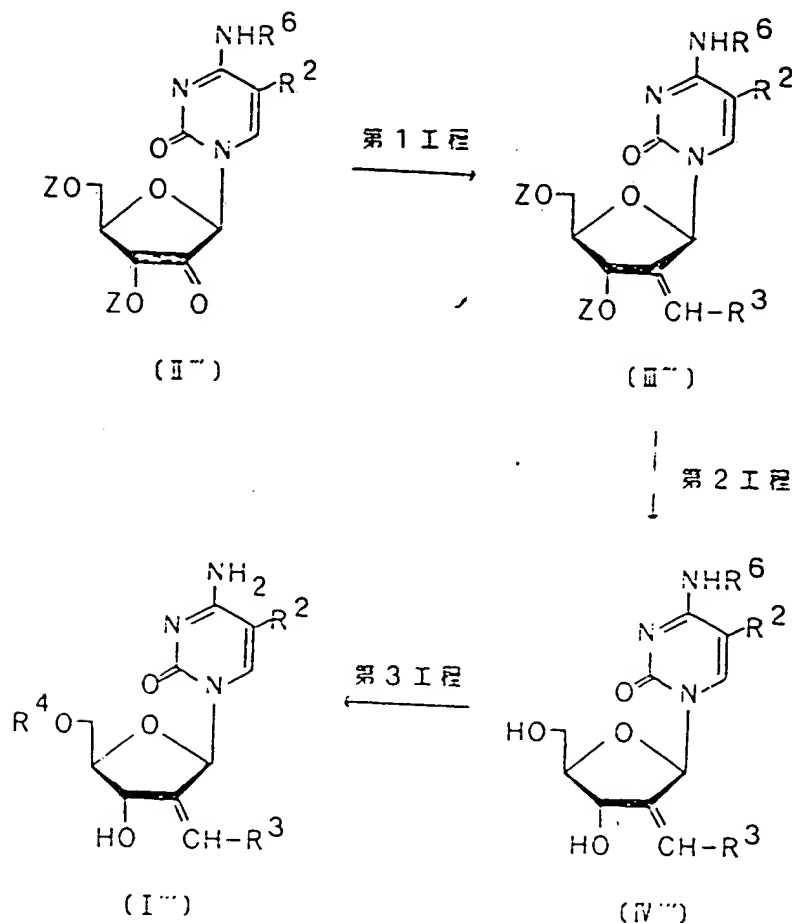


（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および Z は前記と同意義である。）

上記方法における第1工程は、前記第1製法における第1工程と同じ反応工程であり、第2工程は、糖部水酸基の保護基を除去し、次いで所望によりさらに糖部5'位をリン酸化して式（I）の化合物を得る工程である。

また、本発明はさらに、下記の第1～3工程よりなる下記式(I''')で表わされる2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法(以下、第4製法と称する)に関するものである。

5



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 およびZは前記と同意義であ

り、 R^6 はアシル基を示す。)

上記方法における第1および第2工程は、前記第1製法における第1および第2工程と同じ反応工程であり、第3工程は、 R^6 のアシル基を除去し、次いで所望によりさらに糖部5'位をリン酸化して式(1')の化合物を得る工程である。

さらにまた、本発明は、有効量の前記式(1)で表わされる2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩および製薬上許容されうる担体または補助剤を含有してなる抗ウイルス剤に関するものである。

本発明は、さらにまた、ウイルス感染症の被検者に有効量の上記抗ウイルス剤を投与し、該被検者のウイルス感染症を治療する方法にも関するものである。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明について詳述する。

本発明化合物

本発明化合物である2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体は、前記式(1)で表わされるものである。該式における R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は前記定義のとおりであるが、 R^2 および R^3 の低級アルキル基の具体例としては、炭素数1～3の低級アルキル基、さらに具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが挙げられる。また、 R^2 のハロゲン原子の具

体例としては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。

このような本発明化合物の代表例としては、たとえば
2'-メチリデン-2'-デオキシウリジン、2'-メ
チリデンチミジン、2'-エチリデンチミジン、2'-
5 メチリデン-2'-デオキシシチジン、2'-メチリデ
ン-2'-デオキシ-5-フロロウリジン、2'-メチ
リデン-2'-デオキシ-5-クロロウリジン、2'-
メチリデン-2'-デオキシ-5-ブロモウリジン、
2'-メチリデン-2'-デオキシ-5-ヨードウリジ
10 ンなどのヌクレオシドおよびこれらの5'-リン酸エス
テル体が挙げられる。

これらの本発明ヌクレオシドの中でも、式〔I〕中の
 R^2 が水素原子、ハロゲン原子またはメチル基、 R^3 が
水素原子である化合物群が単純ヘルペスウイルス
15 (HSV) に対して強力な抗ウイルス活性を有している。

本発明化合物は塩の形態も包含するものであり、かかる
塩としては、たとえば前記式〔I〕の R^4 が水素原子
であるものの場合には塩酸塩または硫酸塩などの酸付加
塩、 R^4 がリン酸残基である場合にはナトリウム塩、カ
20 リウム塩またはリチウム塩などのアルカリ金属塩、カル
シウム塩などのアルカリ土類金属塩もしくはアンモニウ
ム塩などの薬学的に許容される任意の塩が例示される。

本発明化合物の製造

本発明化合物は、新規化合物であり、前記式〔I〕中の R^1 がアミノ基であるものの場合には前述した第2～第4製法、 R^1 が水酸基であるもの場合には第2および第3製法により製造することができる。これら各製法における各反応工程について以下詳細に説明する。

原料化合物の調製：

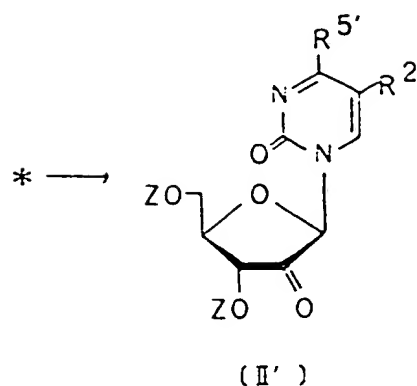
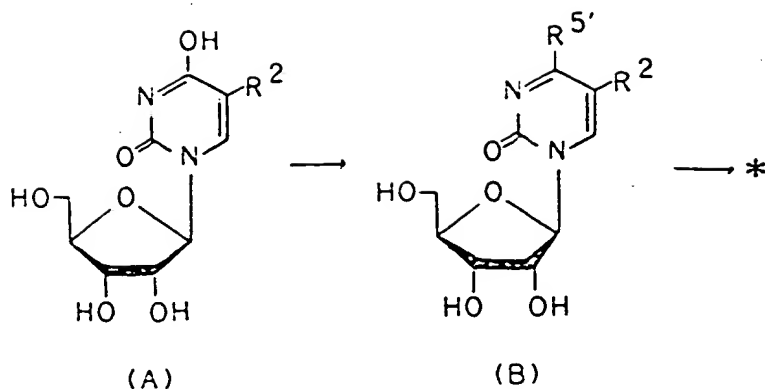
本発明方法における原料化合物であるピリミジンヌクレオシド誘導体は前記式〔II'〕、〔II''〕もしくは〔II'''〕で表わされるものである。該式中の R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 およびZは前記定義のとおりであり、 R^5 のアルコキシル基の具体例としては炭素数1～3の低級アルコキシル基、さらに具体的にはメトキシ、エトキシ、プロポキシなどが挙げられる。 R^6 のアシル基としては、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、プロピオニル、n-ブチリル、イソブチリル、(E)-2-メチル-2-ブテノイル、ペンタノイル、ヒパロイルなどの脂肪族アシル基、ベンゾイル、o-(ジプロモメチル)ベンゾイル、p-フェニルベンゾイル、2,4,6-トリメチルベンゾイル、p-トルオイル、p-アニソイル、p-ハロベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、p-メトキシベンゾイルなどの芳香族アシル基を例示することができる。またZの保護基とし

ては水酸基の保護基として常用されているものであればよく、たとえば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、ベンゾイル、ナフトイルなどのアシル基、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ベンジリデン、シクロヘキシリデン、シクロペンチリデン、メトキシメチリデン、エトキシメチリデン、ジメトキシメチリデンなどのアセタールまたはケタール型保護基、ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α もしくは β -ナフチルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチルなどのアルアルキル基、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、トリイソプロピルシリル、テトライソプロピルジシロキシル

(TIPDS)などのシリル基を例示することができる。

15 1. 原料化合物〔II〕の調製

本原料化合物は公知の方法を応用して合成することができる。式〔II〕化合物はたとえば次のような反応経路により調製することが可能である。



(式中、 R^2 、 $R^{5'}$ および Z は前記と同意義。)

すなわち、式 (A) で表わされるウリジン誘導体の糖部水酸基を保護した後、塩基部 4 位をハロゲン化剤によりハロゲン化し、次いでこれにアルコキシドを反応させてアルコキシ基を導入し、式 (B) 化合物を得る。式 (B) で表わされる 4-アルコキシ体の糖部 3' および 5' 位を保護した後、糖部 2' 位水酸基を酸化することにより式 (II') 化合物を得ることができる。

ハロゲン化反応における水酸基の保護基としては、ハロゲン化反応の障害にならないものであれば特に限定されず、アシル基、アセタールまたはケタール型保護基、アルアルキル基、シリル基など通常の水酸基の保護基が
5 適用されるが、特に酸の存在により脱離しない保護基、たとえばアシル基が好ましい。

たとえばアシル保護反応は常法によって行えばよく、式(A)化合物に反応溶媒(たとえば、ピリジン、ピコリン、ジエチルアニリン、トリブチルアミン、トリエチル
10 ルアミンなどの塩基性溶媒または該塩基性溶媒とアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、クロロホルム、二塩化メタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルアミノピリジンなどの混合溶媒)中でアシル化剤(たとえば、酢酸、ブ
15 ロピオン酸、酪酸、安息香酸、置換安息香酸などの酸無水物もしくはそれらの酸塩化物など)を3~10倍モル、反応温度0~50℃で反応させることにより実施することができる。

ハロゲン化反応は、不活性溶媒(たとえば、クロロホルム、塩化メチレンなど)中、ハロゲン化剤を作用させる方法により行うことができる。ハロゲン化剤としては塩化チオニル、臭化チオニル、オキシ塩化リンなどを適用することができ、必要に応じてジメチルスルホキシドなどの有機溶媒溶液として使用してもよい。使用量は式
20

(A) 化合物 1 モルに対して 1 ～ 5 倍モル程度である。

反応は、加熱還流下で行えばよい。

アルコキシシル基の導入反応は、保護基を有する式 (A)

の 4-ハロゲノ体反応溶媒 (たとえば、メタノール、

- 5 エタノール、プロパノールなど) 中でアルコキシド (たとえば、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウムプロポキシドなど) を 1 ～ 5 倍モル程度加熱反応させることにより実施することができる。

- 10 3' 位および 5' 位の保護基としては、前記のハロゲン化反応で使用するものと同一のものでよく、好ましくはシリル保護基であり、特に TIPS 基が好適である。

シリル化保護を例にして説明すれば、シリル化剤の使

- 15 用量は式 (B) 化合物 1 モルに対して 1 ～ 3 倍モルの範囲から適宜選定でき、反応条件は前述のアシル化反応と同様の条件を採用できる。

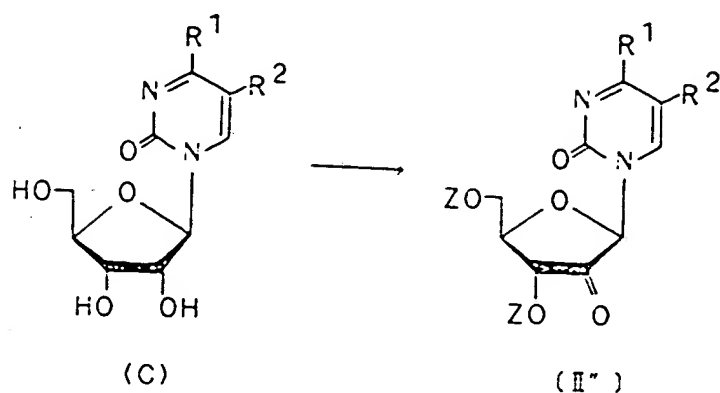
2' 位水酸基の酸化方法としては、クロム酸・ピリジン・無水酢酸の複合体などを用いるクロム酸酸化 (A 法)

- 20 もしくは、塩化オキシリル・ジメチルスルホキシドなどにより生じる活性化ジメチルスルホキシドを用いる活性化ジメチルスルホキシド酸化 (B 法) などを採用することができる。酸化反応は、化合物 1 モルに対して 1 ～ 10 倍モルの酸化剤の存在下、A 法の場合には - 10 で

～室温、B法の場合には-10～-80℃で1～10時間反応させることにより実施することができる。

2. 原料化合物〔Ⅱ'〕の調製

また、式〔Ⅱ'〕化合物もたとえば次のような反応経路により調製することが可能である。



(式中、 R^1 、 R^2 および Z は前記と同意義。)

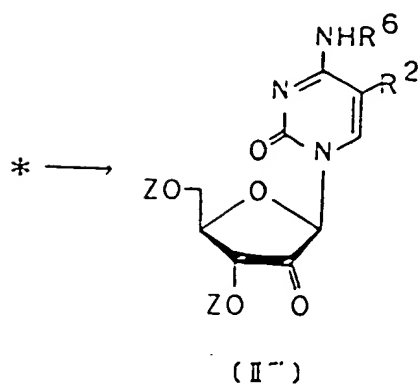
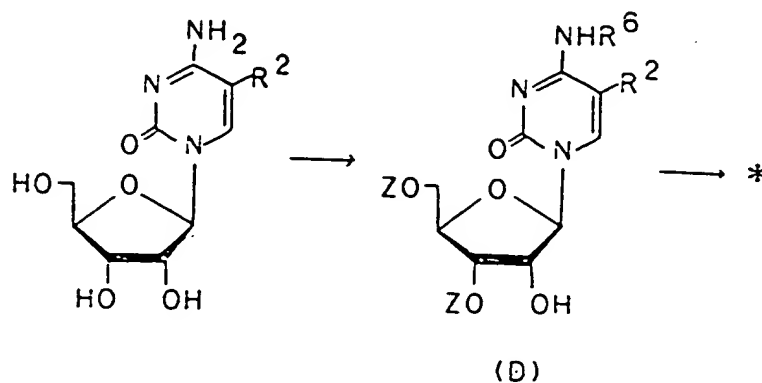
すなわち、式(C)で表わされるヌクレオシド類の糖部3'および5'位水酸基を保護した後、糖部2'位水酸基を酸化することにより式〔Ⅱ'〕化合物を得ることができる。

3'および5'位水酸基の保護化反応および2'位水酸基の酸化反応は上記の式〔Ⅱ'〕化合物製造の際の3'および5'位水酸基の保護化反応および2'位水酸基の酸化反応に準じて実施することができる。

3. 原料化合物〔Ⅱ''〕の調製

さらにまた、本原料化合物〔Ⅱ''〕は、たとえば、シ

シチジン誘導体の塩基部4位のアミノ基および糖部の3'位および5'位の水酸基に保護基を導入し、続いて糖部2'位水酸基を酸化反応に付すことにより調製することができる。該反応工程を反応式で示せば下記のとおりである。



(式中、 R^2 、 R^6 、Zは前記と同意義。)

シチジン誘導体への R^6 およびZで表わされる保護基の導入は、使用した保護基で通常用いられる方法に従って行えばよい。たとえば、 R^6 で表わされるアシル基の導入は、シチジン誘導体1モルに対して1～5倍モルの

アシル化剤 (R^6 に対応する酸の酸無水物または酸塩化物) を用いて反応溶媒 (たとえば、ピリジン、ピコリン、ジエチルアニリン、トリブチルアミン、トリエチルアミンなどの塩基性溶媒または該塩基性溶媒とアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ホルムアミド、クロロホルム、二塩化メタン、ジオキサラン、テトラヒドロフラン、ジメチルアミノピリジンなどの混合溶媒) 中で反応温度 $0 \sim 50^\circ\text{C}$ で $1 \sim 30$ 時間反応させることにより実施することができる。また、Z で表わされる水酸基の保護基の導入もシリル保護基を例に挙げて説明すれば、シチジン誘導体 1 モルに対して $1 \sim 3$ 倍モルのシリル化剤を使用してアシル化と同様の反応条件にて反応させることにより実施することができる。

次に、このようにして調製した保護基を有する化合物 (D) を酸化反応に対して本原料化合物を得る。

化合物 (D) の 2' 位水酸基の酸化方法としては、前述したクロム酸・ピリジン・無水酢酸の複合体などを用いるクロム酸酸化 (A 法)、または塩化オキサリル・ジメチルスルホキシドなどにより生じる活性化ジメチルスルホキシドを用いる活性化ジメチルスルホキシド酸化 (B 法) を用い、前述した条件の下で酸化反応を実施することができる。

このようにして調製した本原料化合物 (II')、

〔Ⅱ'〕および〔Ⅱ''〕は、ヌクレオシドの通常の単離
精製法（たとえば、イオン交換、吸着などの各種クロマ
トグラフィー法、再結晶法など）を適宜組合わせて単離
精製することができる。具体的には、たとえば溶媒を留
5 去後、カラムクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン
等の適当な有機溶媒にて結晶化する。

第2製法：

第2製法の第1工程は式〔Ⅱ'〕化合物の糖部2'位
をウィッティヒ試薬によりアルキリデン化する反応工程
10 である。

アルキリデン化反応に使用するウィッティヒ試薬は、
式 $(C_6H_5)_3P=CH-R^3$ （式中、 R^3 は前記と
同意義）で表わされるアルキリデンホスホランであり、
具体的にはトリフェニルホスフィンメチレン、トリフェ
15 ニルホスフィンエチレン、トリフェニルホスフィンプロ
ピレンなどが用いられる。

反応に使用するウィッティヒ試薬は、使用直前に式
〔 $(C_6H_5)_3P^+-CH_2-R^3$ 〕 X^- （式中、
 R^3 は前記と同意義、 X^- は Br^- 、 I^- などのハロゲ
20 ンイオンを示す）で表わされるトリフェニルホスホニウ
ム化合物（たとえば臭化メチルトリフェニルホスホニウ
ム、ヨウ化メチルトリフェニルホスホニウム、臭化エチ
ルトリフェニルホスホニウムなど）と強アルカリ（たと
えば、水素化カリウム、水素化ナトリウム、*n*-ブチル

リチウム、ナトリウムメトキシド、カリウム・t・ブトキシド、ナトリウムアミドなど) から常法に従って調製したものを使用するのが好ましい。ウィッティヒ試薬の使用量は式(II')化合物1モルに対して1~3倍モルから適宜選定できる。

このようなウィッティヒ試薬を用いるアルキリデン化反応は、溶媒(たとえばテトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、ベンゼン、ジメチルスルホキシドなどの単独もしくは混合溶媒)中、式(II')化合物とウィッティヒ試薬を反応温度-30~30℃で0.5~20時間反応させることにより実施することができる。

前述のようにして製造した式(III')化合物は通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離精製することができる。

第2製法の第2工程は式(III')化合物の糖部水酸基の保護基を除去する反応工程である。

脱保護反応は、使用した保護基に応じた酸性加水分解、アルカリ性加水分解、フッ化アンモニウム処理、接触還元などの通常の処理を適宜選択して行えばよい。たとえば、水酸基の保護基としてシリル基を用いた場合には、フッ化アンモニウム処理、酸性もしくはアルカリ性加水分解によりシリル基を除去することができる。

このようにして合成される式(IV')化合物は、通常のシリカゲルカラムクロマトグラフィー等にて単離する

ことができる。

第2製法の第3工程では、目的物として式〔I〕化合物の R^1 がアミノ基のものを得る場合には、式〔IV'〕化合物をアミノ化反応に付し、 R^1 が水酸基であるもの
5 を得る場合には加水分解反応に付す。

アミノ化反応は常法に従って行えばよく、たとえば封管中でメタノール性アンモニアを式〔IV'〕化合物に反応させることにより行うことができる。反応温度は50
~150℃である。

10 加水分解反応も、常法に従って行えばよく、特に酸性加水分解が好ましい。

また、式〔I〕中 R^4 がリン酸残基である化合物の製造を目的とする場合には、上述のアミノ化反応もしくは、加水分解反応終了後、オキシ塩化リン、テトラクロロピ
15 ロリン酸などの通常のヌクレオシドの5'位の選択的リン酸化に使用するリン酸化剤と反応させて常法により遊離酸型または塩型の目的化合物を得ることができる。

第3製法：

第3製法の第1工程は式〔II'〕化合物の糖部2'位
20 をウイッチェヒ試薬によりアルキリデン化する反応工程である。

アルキリデン化反応および式〔III'〕化合物の単離精製は、第2製法の第1工程に準じて実施することができる。

第3製法の第2工程は、式〔Ⅲ'〕化合物の糖部水酸基の保護基を除去し、所望により糖部5'位をリン酸化する反応工程である。

脱保護およびリン酸化反応は第2製法の第2工程および第3工程に準じて実施することができる。

第4製法：

第4製法の第1工程は式〔Ⅱ''〕化合物の糖部2'位をウィッティヒ試薬によりアルキリデン化する反応工程である。

10 アルキリデン化反応および式〔Ⅲ''〕化合物の単離精製は、第2製法の第1工程に準じて実施することができる。

第4製法の第2工程は、式〔Ⅲ''〕化合物の糖部水酸基の保護基を除去する反応工程である。この脱保護反応および式〔Ⅳ''〕化合物の単離精製は、第2製法の第2工程に準じて実施することができる。

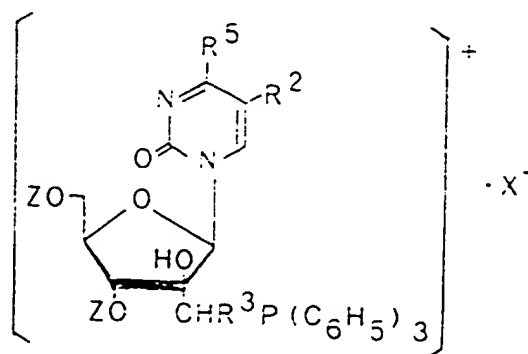
第4製法の第3工程は、 R^6 のアシル基を除去し、次いで所望によりさらに糖部5'位をリン酸化する反応工程である。

20 アシル基の除去は、使用したアシル基において通常用いられている除去法を適宜選択して実施することができる。たとえば、メタノール・アンモニア（1：1）、濃アンモニアなどを用いるアルカリ性加水分解法により除去することができる。また、リン酸化反応は第2製法の第

3工程におけるリン酸化法に準じて実施することができる。

このようにして合成される式(1)もしくは(1')化合物は、一般のヌクレオシド、ヌクレオチドの単離精製に使用されている方法を選宜組み合わせて分離精製することができる。たとえば、ヌクレオシド体(R^4 が水素原子)の場合には溶媒留去後、エタノール等の適当な溶媒から結晶化すればよく、必要に応じ塩型として得ることもできる。ヌクレオチド体(R^4 がリン酸残基)の場合にはイオン交換樹脂などのイオン交換カラムクロマトグラフィー、活性炭などの吸着カラムクロマトグラフィーなどにより精製し、凍結乾燥または結晶化により遊離酸型を得ることができ、必要に応じて塩型として得ることもできる。

15 なお、本発明化合物の製造法、即ち第1～第4製法のアルキリデン化反応において、反応液中に反応中間体であるウィッティヒ中間体のホスホニウム塩(該中間体の構造は明らかではないが、その反応様式より第1製法の場合には下記に示す構造を有していると考えられる



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 Z および X^- は前記と同意義)が残存する場合には、必要により上記中間体を反応溶媒(たとえば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテル、ベンゼン、ジメチルスルホキシドなどの
5 単独もしくは混合溶媒)中、強アルカリ(たとえば、水素化カリウム、水素化ナトリウム、 n -ブチルリチウム、ナトリウムメトキシド、カリウム- t -ブトキシド、ナトリウムアミドなど)と反応させて前記式(III)、
〔III'〕、〔III''〕および〔III'''〕の化合物とすること
10 ができる。よって、この強アルカリ処理を各製法の第1工程の後に行なうことにより最終製品の合成収率を高めることが可能となる。

本発明化合物2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体は、第1製法、具体的には第2~第4製法に
15 よって合成できることは前記において詳説した通りである。よって、所望する目的化合物と使用する原料化合物とを考慮して、これらの製法のうちから最も好適な方法を選定して使用すればよい。たとえば、所望する目的化合物が R^1 がアミノ基の場合は第2~第4製法を用
20 いるが、原料化合物として特定のシチジン誘導体を使用する第4製法であれば、ウリジン誘導体を原料化合物とする第2製法に比べて以下に示すような利点を有するといえる。

- ① 第4製法のアルキリデン化反応に供する原料化合物が第2製法と比較して短い反応工程にて調製することが可能である。
- ② 第4製法は、実質上アルキリデン化反応および保護基の除去反応の二つの工程よりなり、第2製法で採用されているアミノ化反応を省略することができる。
- ③ ①および②で述べたような反応工程の省略により最終製品の合成収率を向上せしめることができる。具体的には、原料化合物である2'-アセトヌクレオシドから2'-アルキリデンシチジン誘導体の全体の合成収率は、第4製法では53%であるに対して第2製法では25%であり、合成収率を2倍以上に向上せしめることが可能である。

本発明化合物の用途

- 15 本発明化合物またはその塩は、DNAウイルス、たとえばヘルペスウイルス科に属する単純ヘルペスウイルス(HSV)およびサイトメガロウイルス(CMV)に対して抗ウイルス作用を示し、これらを有効成分とする本発明薬剤はウイルス感染症の治療の場で用いられる。
- 20 本発明薬剤の有効成分である本発明化合物の投与量は、患者の重症度、薬物に対する忍容性などにより異なり、最終的には医師の判断により決定されるべきものであるが、通常成人1日当り0.1~10g、好ましくは0.2~5gであり、これを1回または分割して投与す

88285513

3448

る。投与方法は投与ルートに適した任意の形態をとることができる。

本発明薬剤は任意慣用の製剤方法により投与用に調製することができる。したがって、本発明薬剤は人体医薬品として好適な式〔1〕で表わされる2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体を含む製剤組成物を包含するものである。

このような組成物は任意所要の製薬用担体または補助剤により慣用の方法で投与に供される。

- たとえば経口投与用の組成物製剤である場合には、消化管からの吸収に好適な形態で提供され、錠剤、カプセル剤、散剤、懸液剤、顆粒剤など固型剤、シロップ剤、懸濁剤、エリキシル剤などの液剤として調製すればよい。固型剤の場合、シロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソリビット、トラカカント、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、乳糖、砂糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビット、グリシンなどの賦形剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカなどの潤滑剤、馬鈴薯でんぷんなどの崩壊剤、湿润剤、安定化剤、矯味剤などの補助剤を製剤学的配慮により選択使用して製剤化することができる。液剤の場合は、補助剤として、必要に応じてソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース/糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルコース、カルボキシメチルセルコース、

添加) 150 μ l を加えて37℃で培養する。被験化合物は通常100~1 μ g/mlの範囲で0.5 log 10倍段階希釈して試験に供す。

D. 2~3日間培養後、被験化合物を含まない対照が
5 ウイルス感染により完全に細胞が変性した時点で顕微鏡下各ウェルの細胞変性効果(CPE)の程度を観察し、スコア0~4をつける。

E. CPEを50%以上阻止(CPEスコア2以下)する最少濃度を被験化合物の最少有効濃度(MIC)とする。
10

試験方法(CMV) :

- A. ヒト胎児肺由来細胞をイーグルMEM培地(10% 胎児血清添加)で継代培養する。
- B. 上記継代培養したものを親培養とし、これを2倍
15 に希釈した細胞懸濁液を150 μ l/ウェルの割合で24穴セミマイクロウェルに播き、炭酸ガスインキュベーター内で37℃、4~5日間培養する。
- C. 培養液を捨て、約50ブランクホーミングユニットのCMV AD169株を接種する。37℃、1時間
20 インキュベートした後、適当濃度の被験化合物を含むイーグルMEM培地(2.5% 胎児血清添加)400 μ lを加えて37℃で培養する。被験化合物は通常100~1 μ g/mlの範囲で0.5 log 10倍段階で希釈して試験に供す。

D. 4～6日間培養後、感染細胞を0.5%クリスタルバイオレット染色液で染色し、形成されたブランク数を顕微鏡下で計算する。

E. 被験化合物無添加の対照群におけるブランク数に
5 対して、ブランク形成数を50%以上阻止する最少濃度を被験化合物の最少有効濃度(MIC)とする。

試験結果:

被験化合物				MIC (μg/ml)		
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	HSV-1	HSV-2	CMV
NH ₂	H	H	H	1	1	0.1
OH	CH ₃	H	H	1	1	5.6
OH	Cl	H	H	10	10	-
OH	Br	H	H	3.2	3.2	-
OH	I	H	H	1	1	-
OH	CH ₃	CH ₃	H	10	32	-

実施例

以下に本発明の実施例をあげて本発明について具体的
10 に説明するが、本発明は何らこれらによって限定されるものではない。

実施例1

2'-メチリデン-2'-デオキシシチジン〔式(1)、
R¹ = NH₂、R² = H、R³ = H、R⁴ = H〕の塩酸

塩の製造

1) 4-O-エチルウリジン〔式(B)、 $R^2 = H$ 、 $R^{5'} = OC_2H_5$ 〕の合成

2', 3', 5'-トリ-O-アセチルウリジン

- 5 3.35 gをクロロホルム50 mlに溶解させ、塩化チオ
ニル8.1 mlおよびジメチルホルムアミド0.5 mlを加
え、6時間30分還流した後、減圧下乾固させた。残渣
をエタノール20 mlに溶解させ、1規定のナトリウムエ
トキシド30 ml加え、2時間還流した後、1規定の塩酸
10 で中和し、析出した塩を濾別して溶液を濃縮乾固した。
これをシリカゲルカラム(4×31 cm)に吸着させ、目
的化合物含有画分を16%エタノール・クロロホルムで
溶出し、溶媒を留去して目的物の粗結晶を得た。これを
エタノールより再結晶して目的物2.08 g(収率
15 84.2%)を得た。

融点: 136~137.5℃

元素分析値: $C_{11}H_{16}N_2O_6 \cdot 1/3 H_2O$ として

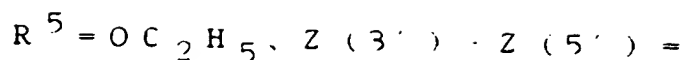
計算値 C: 46.97%, H: 6.09%,

N: 9.96%, O: 36.98%

20 実測値 C: 46.91%, H: 6.02%,

N: 9.98%, O: 37.09%

- 2) 1-(3,5-TIPDS-β-D-エリスロペ
ントフラン-2-ウロシル)-4-エトキシ-2-
ピリミジノン〔式(II)、 $R^2 = H$ 、



TIPDS)の合成

- 4-O-エチルウリジン7.04 gをピリジン80 ml
に溶解させ、氷冷してから1, 1, 3, 3-ジクロロテ
5 トライソプロピルジシロキサン9.57 gを加え、室温
で4時間30分攪拌反応させた。氷水を加え、溶媒を留
去し、残渣をクロロホルム・水で分配し、クロロホルム
層を乾燥後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラム
(10×130 cm)に吸着させ、40%酢酸エチル・ヘ
10 キサンで溶出された部分を集めて濃縮し、3', 5'-
TIPDS体12.3 gを得た。

- 次に塩化オキサリル2.7 mlを塩化メチレン40 mlに
溶解させ、-70℃に冷却した。これにアルゴン気流下、
塩化メチレン20 mlに溶解させたジメチルスルホキシド
15 4.8 mlを20分間かけて滴下し、その後30分間攪拌
した。これに塩化メチレン50 mlに溶解させた上記3',
5'-TIPDS体(12.3 g)を滴下し、-70℃
で2時間攪拌した後、トリエチルアミン20 mlを加えて
さらに1時間攪拌した。この反応液を室温に戻し、水を
20 加えて分配し、塩化メチレン層を分取して溶媒を留去し、
残渣を酢酸エチルに溶解させ、水と分配した。酢酸エチ
ル層を濃縮乾固し、シリカゲルカラム(5×28 cm)に
吸着させ、20%酢酸エチル・n-ヘキサンで溶出され

る目的物質を含む画分を集め、溶媒留去後 *n*-ヘキサンから結晶化して目的物質 10.2 g (収率 72.1%) を得た。

融点: 157.5 ~ 159℃

5 元素分析: $C_{20}H_{40}N_2O_7S_1_2$ として

計算値 C: 53.87%, H: 7.86%,

N: 5.46%

実測値 C: 53.73%, H: 7.87%,

N: 5.57%

10 3) 2'-メチリデン-4-O-エチル-2'-デオキシウリジン〔式〔IV〕、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^5 = OC_2H_5$ 〕の合成

水素化カリウム 232 mg をアルゴン気流下ジメチルスルホキシド 2.4 ml に加え、室温で 40 分間搅拌した。

15 臭化メチルトリフェニルホスホニウム 2.2 g をジメチルスルホキシド 5 ml に溶解させ、これに氷冷下アルゴン気流中上記の水素化カリウム・ジメチルスルホキシド混合物を滴下し、10 分間搅拌した。これに上記の 1-

(3,5-TIPDS-β-D-エリスコペントフラン-2-ウロシル)-4-エトキシ-2-ピリミジノンの結晶 1.02 g をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解させたものをアルゴン気流下で滴下し、氷冷下 2 時間搅拌した。これに 1 規定の塩化アンモニウム水溶液 10 ml 加え、さらに酢酸エチル 50 ml、水 40 ml 加え分配した。

有機層を減圧下濃縮してシリカゲルカラム (2.4 × 3.0 cm) に吸着させ、n-ヘキサン・酢酸エチル混合溶媒で溶出し、2'-メチリデン化された化合物を得た。

- 上記で得られた化合物 320 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解させ、フッ化トリ n-ブチルアンモニウム 1 ml を加え、室温 10 分間攪拌した。酢酸で中和後シリカゲルカラム (2.4 × 12 cm) に吸着させ、クロロホルム・エタノールで溶出し、目的物を含む溶出画分を集めて脱保護された 2'-メチリデン・4-O-エチル体 155 mg (収率 30%) を得た。

融点: 157.5 ~ 159℃

元素分析: $C_{12}H_{16}N_2O_5$ として

計算値 C: 53.72%, H: 6.01%,

N: 10.44%

15 実測値 C: 53.80%, H: 5.99%,

N: 10.37%

4) 2'-メチリデン・2'-デオキシシチジン〔式 (I)、 $R^1 = NH_2$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 〕塩酸塩の合成

- 20 2'-メチリデン・4-O-エチル体 150 mg を氷冷下アンモニア飽和メタノール溶液 10 ml に溶解させ、封管に入れ 100℃、2 日間加熱した。放冷後、2 規定の塩酸 2 ml を加え濃縮し、エタノール・水から結晶化して標記の化合物 125 mg (収率 81.7%) を得た。

融点: $> 300^{\circ}\text{C}$ ($148 \sim 155^{\circ}\text{C}$ で炭化)

元素分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ として

計算値 C: 43.57%, H: 5.19%,

N: 15.24%

5 実測値 C: 43.47%, H: 5.23%,

N: 15.22%

実施例2

2'-メチリデンチミジン〔式〔I〕、 $\text{R}^1 = \text{OH}$ 、
 $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ 、 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{H}$ 〕の製造

1) 3', 5'-O-TIPDS-2'-ケトチミジン〔式〔II〕、 $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ 、 $\text{Z}(3') = \text{Z}$

10 ($5'$) = TIPDS〕の合成

5-メチルウリジン4.13gをピリジン50mlに溶解させ氷冷下1, 1, 3, 3-ジクロロテトラヒソプロ
 ビルジシロキサン5.57gを加え、室温で6時間攪拌
 した。これに少量の水を加え、30分間攪拌後、減圧下
 15 濃縮乾燥した。残渣をクロロホルム-水で分配し、有機
 層を濃縮後シリカゲルカラム ($5 \times 21\text{cm}$) に吸着させ、
 2%エタノール-クロロホルムの溶出画分より3',
 5'-保護体を得た。一方、塩化オキサリル1.7mlを
 塩化メチレン40mlに溶解させ、 -70°C に冷却し、ア
 20 ルゴン気流下ジメチルスルホキシド3mlと塩化メチレン
 20ml混合液を滴下し、さらに30分間攪拌した。この

溶液に上記の3', 5'-保護体8.04gを塩化メチレン50mlに溶解させたものを滴下し、さらに-70℃で2時間攪拌した。これにトリエチルアミン6.6mlを滴下して1時間半攪拌後、室温にもどし、クロロホルムと水を加えて分配し、有機層を減圧下濃縮乾固し、シリカゲルカラム(4×28cm)に展開し、40%酢酸エチル-n-ヘキサンで溶出される画分を濃縮し、n-ヘキサンより結晶化して2'-ケト体6.68g(収率83.2%)を得た。

融点: 168~170℃

10 元素分析: $C_{22}H_{38}N_2O_7S_1_2$ として

計算値 C: 52.93%, H: 7.68%,

N: 5.62%

実測値 C: 52.93%, H: 7.71%,

N: 5.61%

2) 2'-メチリデンチミジン(式(1))、

15 $R^1 = OH, R^2 = CH_3, R^3 = H, R^4 = H$

の合成

水素化カリウム4.55gをアルゴン気流下ジメチルスルホキシド5mlに加え、室温で50分間攪拌した。一方、臭化メチルトリフェニルホスホニウム4.28gをジメチルスルホキシド10mlに溶解させ、この溶液に上記の水素化カリウムを含む溶液を氷冷下滴下し、さらに20分間攪拌した。この溶液に上記の3', 5'-O-

TIPDS・2'-エチリデンチミジン 1.5 g をテトラヒドロフラン 5 ml とジメチルスルホキシド 5 ml の混合溶媒に溶解させたものを滴下し、室温で 10 時間攪拌した。次に反応液を 1 規定の塩化アンモニウムで中和後、これに 5 酢酸エチル 120 ml、水 120 ml を加え分配し、有機層を濃縮乾固して残渣をシリカゲルカラム (2.4 × 24 cm) に展開し、20% 酢酸エチル・n-ヘキサンで溶出される画分を集め、2'-メチリデン体を得た。これをテトラヒドロフラン 10 ml に溶解させ、フッ化テトラ n-ブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン 1 モル溶液 10 1 ml を加え室温で 10 分間攪拌し脱保護した。次に、酢酸で中和後、減圧下濃縮乾固してシリカゲルカラム (2.4 × 14 cm) に展開し、7% エタノール・クロロホルム溶液で溶出される画分を集め、濃縮して 2'-メチリデンチミジンの結晶性粉末 257 mg (収率 85%) を得た。

15 融点: 161~162℃

元素分析: $C_{11}H_{14}N_2O_5$ として

計算値 C: 49.58%, H: 5.83%,

N: 11.57%

実測値 C: 49.46%, H: 5.91%,

20 N: 11.43%

実施例 3

2'-エチリデンチミジン (式 (I)、 $R^1 = OH$ 、

$R^2 = CH_3$ 、 $R^3 = CH_3$ 、 $R^4 = H$ の製造

- 水素化カリウム 455 mg をアルゴン気流下ジメチルスルホキシド 5 ml に加え、室温で 50 分間攪拌した。一方、臭化エチルトリフェニルホスホニウム 4.44 g をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解させ、この溶液に上記の
- 5 水素化カリウムを含む溶液を氷冷下滴下し、さらに 20 分間攪拌した。この溶液に実施例 2 で得られた 3', 5'-O-TIPDS-2'-ケトチミジン 1.5 g をテトラヒドロフラン 5 ml とジメチルスルホキシド 5 ml の混合溶媒に溶解させたものを滴下し、室温で 12 時間攪拌した。次に反応液を 1 規定の塩化アンモニウムで中和後、これに酢酸エチル 140 ml、水 140 ml を加え分配し、有機層を濃縮乾固して残渣をシリカゲルカラム (2 × 18 cm) に展開し、10% 酢酸エチル・n-ヘキサンで溶出される画分を集め、2'-エチリデン体を得た。
- 15 これをテトラヒドロフラン 10 ml に溶解させ、フッ化テトラ n-ブチルアンモニウム / テトラヒドロフラン 1 モル溶液 1 ml を加え室温で 30 分間攪拌して脱保護した。次に、酢酸で中和後、減圧下濃縮乾固してシリカゲルカラム (2 × 10 cm) に展開し、7% エタノール・クロロホルム溶液で溶出される画分を集め、濃縮して 2'-エチリデンチミジンの非結晶性粉末 190 mg を得た。
- 20

元素分析: $C_{12}H_{16}N_2O_5$ として

計算値 C: 53.72%, H: 6.01%,

N: 10.44%

実測値 C: 53.68%, H: 6.15%,

5 N: 10.39%

実施例 4

2'-メチリデン-2'-デオキシ-5-フロロウリジ
ン〔式〔I〕、 $R^1=OH$ 、 $R^2=F$ 、 $R^3=H$ 、
 $R^4=H$ 〕の製造

1) 1-(3,5-O-TIPDS- β -D-エリス
 ロペントフラン-2-ウロシル)-5-フロロウラ
 10 シル〔式〔II〕、 $R^2=F$ 、 $Z(3')=$
 $Z(5')=TIPDS$ 〕の合成

5-フロロウリジン 2.42 g をピリジン 30 ml に溶
 解させ、氷冷下 1,1,3,3-ジクロロテトラヒソ
 プロピルジシロキサン 3.3 g を加え、2 時間攪拌し、室
 15 温にもどして 1 時間 30 分攪拌した。これに少量の水を
 加え、攪拌後、減圧下濃縮乾固し、シリカゲルカラム
 (2.4 × 23 cm) に展開し、25% 酢酸エチル-n-
 ヘキサンで溶出される画分を集め、3',5'-O-
 TIPDS 体を得た。

20 3',5'-O-TIPDS 体 3.91 g を塩化メチ
 レン 10 ml に溶解させ、4 当量のクロム酸コンプレック

ス（三酸化クロム（ CrO_3 ）3 g、ピリジン5 ml、無
水酢酸3 mlを塩化メチレン80 mlに加え混合したもの）
を加え、室温で1時間、 -4°C で14時間攪拌後、さら
に4当量のクロム酸コンプレックスを加えて室温で1時
5 間攪拌した。反応液を酢酸エチル600 mlに滴下し、シ
リカゲル（ $6 \times 15 \text{ cm}$ ）を用いて濾過し、濾液を減圧下
濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラム（ $2.4 \times 21 \text{ cm}$ ）
に展開し、20%酢酸エチル-n-ヘキサンで溶出され
る画分を集め、2-アセト体2.8 g（収率71.6%）
10 を得た。

融点：183~186℃

元素分析： $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_7\text{FSi}_2$ として

計算値 C：50.15%，H：7.01%，
N：5.57%。

15 実測値 C：50.01%，H：7.22%，
N：5.49%。

2) 2-メチリデン-2'-デオキシ-5-フロロ
ウリジン（式（I）、 $\text{R}^1 = \text{OH}$ 、 $\text{R}^2 = \text{F}$ 、
 $\text{R}^3 = \text{H}$ 、 $\text{R}^4 = \text{H}$ ）の合成

20 水素化カリウム1.1 gをアルゴン気流下ジメチルス
ルホキシド12 mlに加え、室温で1時間攪拌した。一方、
臭化メチルトリフェニルホスホニウム1.1 gをジメチル
スルホキシド25 mlに溶解させ、この溶液に上記の水素
化カリウムを含む溶液を氷冷下滴下し、さらに10分間

6 攪拌した。この溶液に上記 2'-ケト体 1.4 g をジメ
 チルスルホキシド 25 ml に溶解させたものを滴下し、室
 温で 1 時間攪拌した。次に反応液を 1 規定の塩化アンモ
 ニウムで中和後、酢酸エチル 200 ml、水 200 ml を加
 10 え分配し、有機層を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラム
 (2.4 × 22 cm) に展開し、20% 酢酸エチル-*n*-
 ヘキサンで溶出される画分を集め、2'-メチリデン
 体を得た。これをテトラヒドロフラン 5 ml に溶解させ、
 フッ化テトラ *n*-ブチルアンモニウム/テトラヒドロフ
 15 ラン 1 モル溶液 4 ml を加え、室温で 30 分間攪拌して脱
 保護した。次に、酢酸で中和後、減圧下濃縮乾固してシ
 リカゲルカラム (2.4 × 17 cm) に展開し、7% エタ
 ノール-フロロホルム溶液で溶出される画分を集め、濃
 縮して 2'-メチリデン-2'-デオキシ-5-フロロ
 20 ウリジン U, 3.7 g (収率 54%) を得た。

融点: 154 ~ 156 °C

元素分析: C₁₀H₁₁N₂O₅F として

計算値 C: 46.55%, H: 4.30%,

N: 10.86%

20 実測値 C: 46.49%, H: 4.41%,

N: 10.78%

実施例 5

2'-メチリデン-2'-デオキシ-5-ヨードウリジ
 ン (式 (I)、R¹ = OH、R² = I、R³ = H、

R⁴ = H の製造

1) 1 - (3, 5 - O - TIPDS - β - D - エリス
ロペントフラン - 2 - ウロシル) - 5 - ヨードウラ
シル〔式〔II〕、R² = I、Z (3') -

Z (5') = TIPDS〕の合成

5

5 - ヨードウリジン 10.0 g をピリジン 100 ml に
溶解させ、氷冷下 1, 1, 3, 3 - ジクロロテトラヒソ
プロピルジシロキサン 8.94 g を加え、1 時間 30 分
攪拌し、室温にもどしてさらに 3 時間攪拌した。これに
少量の水を加え、攪拌後、減圧下濃縮乾固し、シリカゲ
ルカラム (3 × 30 cm) に展開し、25% 酢酸エチル -
n - ヘキサンで溶出される画分を集め、3', 5' - O -
TIPDS 体を得た。

10

15

3', 5' - O - TIPDS 体 13.65 g を塩化メ
チレン 30 ml に溶解させ、4 当量のクロム酸コンプレッ
クス (三酸化クロム (CrO₃) 9 g、ピリジン 15 ml、
無水酢酸 9 ml を塩化メチレン 230 ml に加え混合したも
の) を加え、室温で 2 時間攪拌した後、さらに 2 当量の
クロム酸コンプレックスを加えて室温で 2 時間攪拌した。

20

攪拌後、反応液を酢酸エチル 1.5 l に滴下し、シリカ
ゲル (10 × 20 cm) を用いて濾過し、濾液を減圧下濃
縮乾固し、残渣をシリカゲルカラム (3.0 × 32 cm)
に展開し、20% 酢酸エチル - n - ヘキサンで溶出され

る画分を集め、2'-ケト体4.4 gを得た。

2) 2'-メチリデン・2'-デオキシ・5-ヨード
ウリジン〔式(1)、 $R^1 = OH$ 、 $R^2 = I$ 、
 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 〕の合成

- 5 臭化メチルトリフェニルホスホニウム22.0 gをテトラヒドロフラン100 mlに溶解させ、アルゴン気流下、*n*-ブチルリチウム37.5 mlを滴下し、1時間攪拌した。この溶液に上記2'-ケト体4.0 gをテトラヒドロフラン20 mlに溶解させたものを-10℃で滴下後、
- 10 30分間攪拌し、さらに室温で1時間30分間攪拌した。次に反応液を1規定の塩化アンモニウムで中和後、酢酸エチル200 ml、水200 mlを加え分配し、有機層を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラム(3×23 cm)に展開し、20%酢酸エチル・*n*-ヘキサンで溶出される画
- 15 分を集め、2'-メチリデン体を得た。この2'-メチリデン体300 mgをテトラヒドロフラン5 mlに溶解させ、フッ化テトラ*n*-ブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン1モル溶液1.1 mlを加え、室温で30分間攪拌して脱保護した。次に、酢酸で中和後、減圧下濃縮乾固し
- 20 てシリカゲルカラム(2.4×17 cm)に展開し、7%エタノール・プロピanol溶液で溶出される画分を集め、濃縮して2'-メチリデン・2'-デオキシ・5-ヨードウリジン11.8 mgを得た。

融点: 169~172℃

元素分析: $C_{10}H_{11}N_2O_5$ 1として

計算値 C: 32.82%, H: 3.03%,

N: 7.65%

実測値 C: 32.76%, H: 3.15%,

5 N: 7.60%

実施例6

2'-メチリデン-2'-デオキシ-5-ブロモウリジン
〔式(1)、 $R^1=OH$ 、 $R^2=Br$ 、 $R^3=H$ 、
 $R^4=H$ 〕の製造

5-ブロモウリジン3.32gをピリジン30mlに溶
 解させ、氷冷下1,1,3,3-ジクロロテトラヒソ
 10 プロピルジシロキサン3.3gを加え、2時間攪拌し、室
 温にもどしてさらに1時間40分攪拌した。これに少量
 の水を加え、攪拌後、減圧下濃縮乾固し、シリカゲルカ
 ラム(2.4×25cm)に展開し、25%酢酸エチル-
 n-ヘキサンで溶出される画分を集め、3,5'-O
 15 -TIPDS体を得た。

3,5'-O-TIPDS体4.30gを塩化メチ
 レン10mlに溶解させ、4当量のクロム酸コンプレッ
 ス(三酸化クロム(CrO_3)3g、ピリジン5ml、無
 水酢酸3mlを塩化メチレン30mlに加え混合したもの)
 20 を加え、室温で2時間攪拌した。攪拌後、反応液を酢酸
 エチル300mlに滴下し、シリカゲル(6×10cm)を
 用いて濾過し、濾液を減圧下濃縮乾固し、残渣をシリカ

ゲルカラム (2.4 × 32 cm) に展開し、20% 酢酸エチル - n - ヘキサンで溶出される画分を集め、2'-ケト体 2.4 g を得た。

- 臭化メチルトリフェニルホスホニウム 3.3 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解させ、アルゴン気流下、n - ブチルリチウム 6.6 ml を氷冷下滴下し、さらに 50 分間攪拌した。この溶液に上記 2'-ケト体 650 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解させたものを -10℃ で滴下後、1 時間攪拌し、さらに室温で 4 時間攪拌した。
- 10 次に反応液を 1 規定の塩化アンモニウムで中和後、酢酸エチル 100 ml、水 100 ml を加え分配し、有機層を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラム (2.4 × 18 cm) に展開し、20% 酢酸エチル - n - ヘキサンで溶出される画分を集め、2'-メチリデン体を得た。これをテトラヒドロフラン 5 ml に溶解させ、フッ化テトラ n - ブチルアンモニウム / テトラヒドロフラン 1 モル溶液 1.4 ml を加え、室温で 30 分間攪拌して脱保護した。次に、酢酸で中和後、減圧下濃縮乾固してシリカゲルカラム (2.4 × 12 cm) に展開し、7% エタノール - クロロホルム溶液で溶出される画分を集め、濃縮して 2'-メチリデン - 2'-デオキシ - 5 - プロモウリジン を非結晶性粉末として得た。
- 20

元素分析: $C_{10}H_{11}N_2O_5Br$ として

計算値 C: 37.65%, H: 3.48%.

N : 8.78%

実測値 C : 37.49%, H : 3.55%,

N : 8.79%

実施例 7

5 2'-メチリデン-2'-デオキシ-ウリジン〔式(1)〕
 $R^1 = OH$, $R^2 = H$, $R^3 = H$, $R^4 = H$ 〕の製造

ウリジン 3.91 g をピリジン 50 ml に溶解させ氷冷
 下 1, 1, 3, 3-ジクロロテトラヒソプロピルジシロ
 キサン 5.57 g を加え、室温で 6 時間攪拌した。これ
 に少量の水を加え、30 分間攪拌後、減圧下濃縮乾固し
 10 た。残渣をクロロホルム・水で分配し、有機層を濃縮後
 シリカゲルカラム (5 × 21 cm) に吸着させ、2% エタ
 ノール・クロロホルムの溶出画分より 3', 5'-保護
 体を得た。一方、塩化オキサリル 1.7 ml を塩化メチレ
 ン 40 ml に溶解させ、-70℃ に冷却し、アルゴン気流
 15 下ジメチルスルホキシド 3 ml と塩化メチレン 20 ml 混合
 液を滴下し、さらに 30 分間攪拌した。この溶液に上記
 の 3', 5'-保護体 7.8 g を塩化メチレン 50 ml に
 溶解させたものを滴下し、さらに -70℃ で 2 時間攪拌
 した。これにトリエチルアミン 6.6 ml を滴下して 1 時
 20 間半攪拌後、室温にもどし、クロロホルムと水を加えて
 分配し、有機層を減圧下濃縮乾固し、シリカゲルカラム
 (4 × 28 cm) に展開し、40% 酢酸エチル・n-ヘキ
 サンで溶出される画分を濃縮し、n-ヘキサンより結晶

化して2'-ケト体6.53gを得た。

一方、臭化メチルトリフェニルホスホニウム22.0gをテトラヒドロフラン100mlに溶解させ、アルゴン気流下、n-ブチルリチウム37.5mlを滴下し、1時間5分間攪拌した。この溶液に上記の2'-ケト体3.2gをテトラヒドロフラン20mlに溶解させたものを-10℃で滴下後、30分間攪拌し、さらに室温で1時間30分間攪拌した。次に反応液を1規定の塩化アンモニウムで中和後、これに酢酸エチル200ml、水200mlを加え10分配し、有機層を濃縮乾固して残渣をシリカゲルカラム(3×24cm)に展開し、20%酢酸エチル-n-ヘキサンで溶出される画分を集め、2'-メチリデン体を得た。この2'-メチリデン体240mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解させ、フッ化テトラn-ブチルアンモニウム20μmol/テトラヒドロフラン1mol溶液1mlを加え室温で30分間攪拌し脱保護した。次に、酢酸で中和後、減圧下濃縮乾固してシリカゲルカラム(2.4×14cm)に展開し、7%エタノール-クロロホルム溶液で溶出される画分を集め、濃縮して2'-メチリデン-2'-デオキシ-ウリジンの結晶性粉末77mgを得た。

融点：163～165℃

元素分析：C₁₀H₁₂N₂O₅として

計算値 C：50.00%，H：5.04%，

N：11.66%

実測値 C : 49.88%, H : 5.13%,

N : 11.59%

実施例 8

2'-メチリデン-2'-デオキシ-5-クロロウリジ
 5 ン〔式〔I〕、 $R^1 = OH$ 、 $R^2 = Cl$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 〕の製造

実施例 7 のウリジンの代わりに 5-クロロウリジンを用いて実施例 7 と同様に保護、酸化、メチリデン化および脱保護の各反応に付し、2'-メチリデン-2'-デオキシ-5-クロロウリジンを得た。

なお、40%酢酸エチル-n-ヘキサンの代わりに
 10 30%酢酸エチル-n-ヘキサンを用いた。

融点 : 149~152℃

元素分析 : $C_{10}H_{11}N_2O_5Cl$ として

計算値 C : 43.68%, H : 4.03%,

N : 10.19%

15 実測値 C : 43.77%, H : 3.98%,

N : 10.20%

実施例 9

2'-メチリデンチミジン-5'-リン酸の製造

2'-メチリデンチミジン 2.54 g をトリメチルリ
 20 ン酸 60 ml へ加えて氷冷し、これに 1.53 g のオキシ塩化リンを滴下し、さらに 1 時間攪拌する。この反応液を 8 g の炭酸水素ナトリウムを含む 100 g の氷冷中へ

注加し、そのまま1時間攪拌し、これにエーテル100 ml加えて分配する。水層を濃縮し、アニオン交換樹脂ダウエックス1（ギ酸型）へ吸着させ、1モルのギ酸溶液で溶出し、目的物質を含む画分を集め濃縮し、凍結乾燥して2'-メチリデンチミジン-5'-リン酸を得る。

実施例10

2'-デオキシ-2'-メチリデンチチジン〔式(1)、 $R^1 = NH_2$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 〕の塩酸塩の製造

1) 3', 5'-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1, 3-ジイル)-4-N-ベンゾイルチチジン〔式(D)、 $R^2 = H$ 、 $R^6 = COC_6H_5$ 、 $Z(3') - Z(5') = TIPDS$ 〕の合成

4-N-ベンゾイルチチジン5g(20.6mmol)をピリジン50mlに溶解させ、これに1, 1, 3, 3-ジクロロテトライソプロピルジシロキサン7.1ml(22.6mmol)を加え、0℃で3時間、続けて室温で3時間攪拌反応させた。反応後、反応液に氷水を加えた後溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、水で3回分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた後、溶媒を減圧下留去させた。残渣をシリカゲルカラム(5×10cm)に吸着させ、33%酢酸エチル-ヘキサンの混合溶媒で溶出して目的化合物画分を得、これを減圧下濃縮して3', 5'-O-(テトラ

イソプロピルジシロキサン・1, 3-ジイル)-4-N
 -ベンゾイルシチジンの非結晶性粉末7.3 g (収率
 86%)を得た。

元素分析: $C_{28}H_{43}N_3O_7Si \cdot H_2O$ として

5 計算値 C: 55.32%, H: 7.46%,
 N: 6.91%

実測値 C: 55.54%, H: 7.41%,
 N: 6.99%

2) 3', 5'-O-(テトライソプロピルジシロキ
 10 サン・1, 3-ジイル)-2'-ケト-4-N-ベン
 ゾイルシチジン〔式〔II〕、 $R^2 = H$ 、 $R^5 =$
 $NHCO C_6H_5$ 、 $Z(3') - Z(5') =$
 $TIPDS$ 〕の合成

三酸化クロム(CrO_3) 5 g (40 mmol)、ピリジ
 15 ン8.3 ml (80 mmol) および無水酢酸5 ml (40 mmol)
 を塩化メチレン110 mlに混合溶解させてクロム酸コン
 プレックス溶液を得た。これに3', 5'-O-(テト
 ライソプロピルジシロキサン・1, 3-ジイル)-4-N
 N-ベンゾイルシチジン5.9 g (10 mmol)を溶解さ
 20 せて、室温で1時間攪拌反応させた。反応後、反応液に
 酢酸エチル500 mlを滴下してシリカゲルカラム(6 ×
 1.5 cm)に通液して濾液を得た。集めた濾液を減圧下
 乾固させて、残渣をシリカゲルカラム(3.0 × 21 cm)
 に吸着させ、25%酢酸エチル・ヘキサンの混合溶媒に

て溶出し、酢酸エチル・ヘキサンから結晶化して3',
5'-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-ケト-4-N-ベンゾイルシチジン
4.6 g (収率78%)を得た。

5 融点: 135~137℃

元素分析: $C_{28}H_{41}N_3O_7S_1_2$ として

計算値 C: 57.21%, H: 7.03%,

N: 7.15%

実測値 C: 57.08%, H: 7.12%,

10 N: 7.01%

3) 3', 5'-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-デオキシ-2'-メチリデン-4-N-ベンゾイルシチジン〔式〔Ⅲ〕、 $R^2=H$ 、 $R^3=H$ 、 $R^5=$

15 $NHCOC_6H_5$ 、 $Z(3')-Z(5')=TIPDS$ 〕の合成

臭化メチルトリフェニルホスホニウム10.7 g

(30 mmol)をテトラヒドロフラン60 mlに懸濁させ、

-20℃に冷却し、これにn-ブチルリチウム溶液

20 15.8 ml (25 mmol)を滴下して1時間搅拌反応させ

た。この溶液にテトラヒドロフラン20 mlに3', 5'

-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-ケト-4-N-ベンゾイルシチジン

2.9 g (5 mmol)を溶解させたものを滴下して-20

- てで1時間反応させたのち、室温にもどしてさらに2時間攪拌反応させた。反応後、反応液に1規定の臭化アンモニウム水溶液50mlを加え、さらに酢酸エチルで分配した。分配後、有機層を2回水洗いして無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、得られた残渣をシリカゲルカラム(2.4×20cm)に吸着させ、25%酢酸エチル・ヘキサンの混合溶媒で溶出して3', 5'-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-デオキシ-2'-メチリデン-4-N-ベンゾイルシチジンの非結晶性粉末0.9gを得た。

- さらに上記シリカゲルカラムにおいて6.25%エタノール・ジクロロメタンで溶出される画分を集め濃縮乾固し、得られた残渣をテトラヒドロフラン35mlに溶解させ、水素化ナトリウムの60%粉末試薬6.1gをアルゴン気流下加え、室温で3時間攪拌した。これを上記と同様に臭化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチル・水で分配し、さらにシリカゲルカラムで精製して、3', 5'-O-(テトライソプロピルジシロキサン-1,3-ジイル)-2'-デオキシ-2'-メチリデン-4-N-ベンゾイルシチジン1.2g(計2.1g、収率72%)の非結晶性粉末を得た。

元素分析: $C_{29}H_{43}N_3O_6S$: 2として

計算値 C: 59.46%, H: 7.40%,

N: 7.17%

実測値 C : 59.39%, H : 7.52%,

N : 7.10%

4) 2'-デオキシ-2'-メチリデン-4-N-ベン
ゾイルシチジン〔式〔IV〕、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、

5 $R^5 = NHCOC_6H_5$ 〕の合成

3', 5'-O-(テトライソプロピルジシロキサン
-1, 3-ジイル)-2'-デオキシ-2'-メチリデ
ン-4-N-ベンゾイルシチジン 343 mg (1 mmol) を
テトラヒドロフラン 10 ml に溶解させ、これに 1 規定の
10 フッ化トリブチルアンモニウム 2.2 ml 加え、0℃で
30 分間攪拌反応させた。反応液を酢酸で中和後、溶媒
を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラム

(1.6 × 30 cm、溶出溶媒：8% エタノール・クロロ
ホルム) で展開し、エチルエーテル・エタノールから結
15 晶化して 2'-デオキシ-2'-メチリデン-4-N-
ベンゾイルシチジン 302 mg (収率 88%) を得た。

融点：> 300℃

元素分析： $C_{17}H_{17}N_3O_5$ として

計算値 C : 59.47%, H : 4.99%,

20 N : 12.24%

実測値 C : 59.28%, H : 5.05%,

N : 12.11%

5) 2'-デオキシ-2'-メチリデンシチジン〔式

(1)、 $R^1 = NH_2$ 、 $R^2 = H$ 、 $R^3 = H$ 、 $R^4 = H$ 塩酸塩の合成

2'-デオキシ-2'-メチリデン-4-N-ベンゾ
イルシチジン 139 mg (0.5 mmol) をメタノリックア
5 シンモニア 10 ml に溶解させ、室温で6時間攪拌反応させ
た後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラム
(1.6 × 10 cm、溶出溶媒：20%エタノール・クロ
ロホルム) で展開して目的化合物画分を集め、これに1
規定塩酸を2 ml 加え、溶媒を減圧下留去後、残渣をアセ
10 トン・メタノールより結晶化して2'-デオキシ-2'-
メチリデンシチジン 115 mg (収率83%) を得た。

実施例 11

錠 剤	
2'-メチリデンチミジン	10 g
15 コーンスターチ	65 g
カルボキシセルコース	20 g
ポリビニルピロリドン	3 g
ステアリン酸カルシウム	2 g
全 量	100 g

20 常法により1錠100 mgの錠剤を調製する。錠剤1錠
中、2'-メチリデンチミジン 10 mg を含有する。

実施例 12

散剤、カプセル剤

	2' - メチリデン - 2'	20 g
	デオキシシチジン塩酸塩	
5	結晶セルロース	80 g
	全 量	100 g

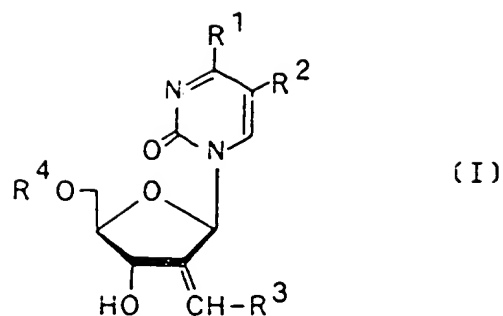
両粉末を混合して散剤とする。また散剤100mgを5号のハードカプセルに充填してカプセル剤とする。

産業上の利用可能性

- 10 以上のように、本発明の新規化合物、2' - アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩は、優れた抗ウイルス作用、特に単純ヘルペスウイルス (HSV) およびサイトメガロウイルス (CMV) に対して抗ウイルス作用を有するので、これらを有効成分と
- 15 する薬剤は抗ウイルス剤として有用である。

請求の範囲

1. 式 (I)



(式中、 R^1 はアミノ基または水酸基、 R^2 は水素原子、
5 ハロゲン原子または低級アルキル基、 R^3 は水素原子または低級アルキル基、 R^4 は水素原子またはリン酸残基を示す) で表わされる 2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩。

2. R^3 が水素原子である、請求項 1 記載の 2'-
10 アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩。

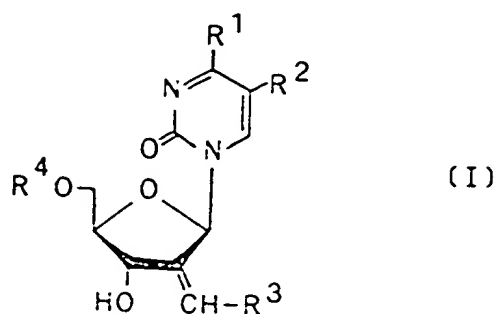
3. R^2 が水素原子、ハロゲン原子またはメチル基、
 R^3 が水素原子である、請求項 1 記載の 2'-アルキリ
デンピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩。

15 4. R^1 がアミノ基、 R^2 および R^3 が水素原子で
ある、請求項 1 記載の 2'-アルキリデンピリミジンヌ
クレオシド誘導体またはその塩。

5. R^1 が水酸基、 R^2 がメチル基、 R^3 が水素原子である、請求項1記載の2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩。

6. 下記の第1～3工程よりなる式 (I)

5



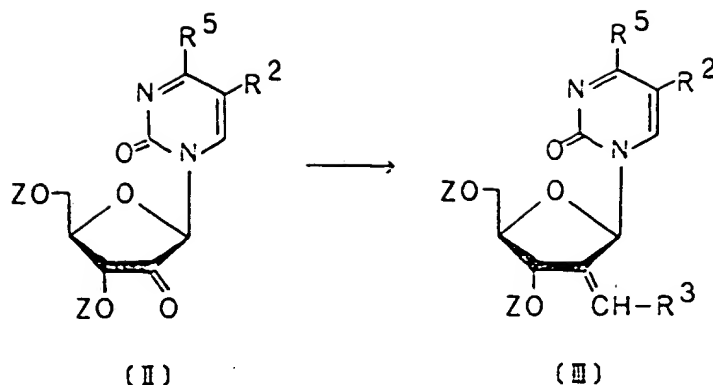
(式中、 R^1 はアミノ基または水酸基、 R^2 は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基、 R^3 は水素原子または低級アルキル基、 R^4 は水素原子またはリン酸残基を示す) で表わされる2'-アルキリデンピリミジンヌ

10 クレオシド誘導体の製造法:

第1工程:

下記式 (II) で表わされる化合物の糖部2'位をウィッティヒ試薬によりアルキリデン化し、下記式 (III) で表わされる化合物を得る工程

56

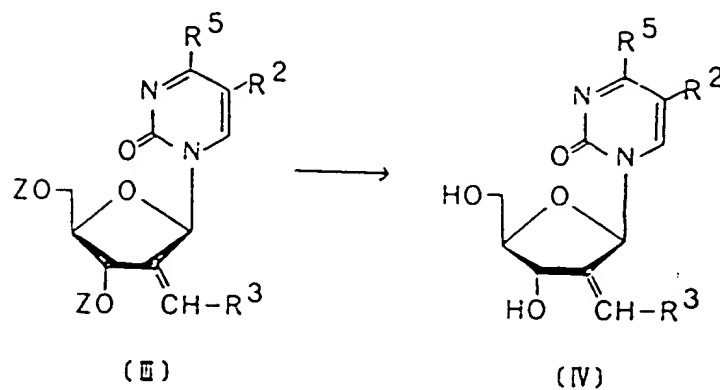


(式中、 R^2 および R^3 は前記と同意義であり、 R^5 はアルコキシ基、水酸基、アミノ基またはアシルアミノ基 ($-NHR^6$: R^6 はアシル基を示す)、Z は糖部水酸基の保護基を示す)

第2工程:

下記式 (III) で表わされる化合物の糖部水酸基の保護基を除去し、下記式 (IV) で表わされる化合物を得る工程

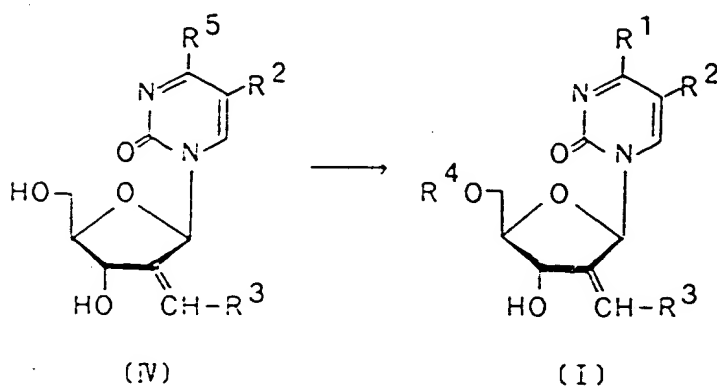
10



(式中、 R^2 、 R^3 、 R^5 および Z は前記と同意義)

第3工程:

下記式〔IV〕で表わされる化合物を、 R^5 がアルコキシル基の場合は塩基部4位を加水分解またはアミノ化し、また R^5 がアシルアミノ基の場合はこのアシル保護基を除去し、次いで所望によりさらに糖部5'位をリン酸化することにより下記式〔I〕で表わされる化合物を得る工程



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は前記と同
10 意表)。

7. 式〔I〕で表わされる化合物の R^1 がアミノ基または水酸基であり、式〔II〕で表わされる化合物の R^5 がアルコキシル基である、請求項6記載の2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

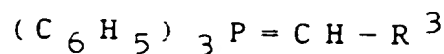
15 S. 式〔I〕で表わされる化合物の R^1 が水酸基またはアミノ基であり、式〔II〕で表わされる化合物の R^5 が水酸基またはアミノ基である、請求項6記載の

2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

9. 式〔I〕で表わされる化合物の R^1 がアミノ基であり、式〔II〕で表わされる化合物の R^5 がアシルアミノ基である、請求項6記載の2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシドの製造法。

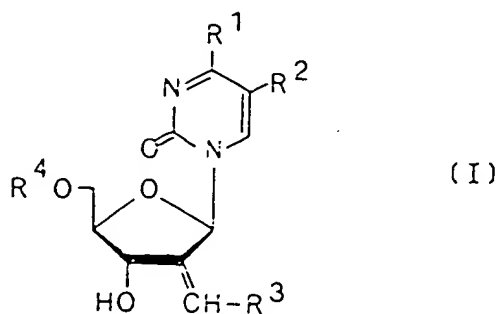
10. 第1工程の後に強アルカリ処理を行う、請求項6～9のいずれかに記載の2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

11. ウィッティヒ試薬が下式



〔式中、 R^3 は水素原子または低級アルキル基を示す〕で表わされるものである、請求項6～10のいずれかに記載の2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体の製造法。

12. 有効量の式〔I〕



〔式中、 R^1 はアミノ基または水酸基、 R^2 は水素原子、

ハロゲン原子または低級アルキル基、 R^3 は水素原子または低級アルキル基、 R^4 は水素原子またはリン酸残基を示す) で表わされる 2'-アルキリデンピリミジンヌクレオシド誘導体またはその塩および製薬上許容されうる担体または補助剤を含有してなる抗ウイルス剤。

13. ウイルスが DNA ウイルスである、請求項 12 記載の抗ウイルス剤。

14. ウイルスがヘルペスウイルス科に属する DNA ウイルスである、請求項 12 記載の抗ウイルス剤。

10 15. R^3 が水素原子である、請求項 12 ~ 14 のいずれかに記載の抗ウイルス剤。

16. R^2 が水素原子、ハロゲン原子またはメチル基で、 R^3 が水素原子である、請求項 12 ~ 14 のいずれかに記載の抗ウイルス剤。

15 17. ウイルス感染症の被検者に有効量の請求項 12 に記載の抗ウイルス剤を投与し、該被検者のウイルス感染症を治療する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP88/00278

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁴	C07H19/06, A61K31/70 //C07H19/067	
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07H19/06, 19/067, 19/073, 19/09, 19/10, 19/11, A61K31/70	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No. **
A	JP, A, 58-4780 (Sankyo Kagaku Kabushiki Kaisha) 11 January 1983 (11. 01. 83) (Family: none)	1, 12
<p>* Special categories of cited documents</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"S" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
April 27, 1988 (27. 04. 88)	May 16, 1988 (16. 05. 88)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer:	
Japanese Patent Office		

Form PCT ISA 210 (second sheet) (January 1985)

3484 88285513

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 88/00278

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07H19/06, A61K31/70//C07H19/067		
II. 国際調査を行った分野		
調査を行った最小限資料		
分類体系	分類記号	
IPC	C07H19/06, 19/067, 19/073, 19/09, 19/10, 19/11, A61K31/70	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 58-4780 (三協化学株式会社) 11. 1月, 1983 (11. 01. 83) (ファミリーなし)	1. 12
<p>※引用文献のカテゴリ</p> <p>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「B」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を理由とするために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」口説による開示、使用、表示等にも関する文献</p> <p>「P」国際出願日以前、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献</p> <p>「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって目明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 調査		
国際調査を行った日	国際調査報告書の発出日	
27. 04. 88	1988. 05. 10	
国際調査機関	権利のある職員	4C7417
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	河野直樹

様式 PCT/ISA/210 (第2ページ) 348511

88285513

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox**